

ASPECTE ETIOLOGICE ŞI MORFOSTRUCTURALE ALE VIRUSURILOR GRIPALE (Revista literaturii)

Veronica Eder, cercetător ştiinţific
Centrul Naţional de Sănătate Publică
e-mail: creatacrea@yahoo.com
tel. 0-22-72-81-16, 069 960 916

Infecţiile gripale, ce se declanşează regulat şi sezonier prin epidemii şi periodic (la diferit interval de timp: 10-40 ani) prin pandemii, au un impact negativ atât asupra sănătăţii publice, sistemului de sănătate, cât şi asupra economiei naţionale, şi astfel, impun eforturi considerabile de control şi răspuns.

Gripa este provocată de virusurile gripale din familia *Orthomyxoviridae*, genul *Influenza virus*, care include virusurile gripale de tip A, B şi C cu genom ARN, monocatenar, segmentat, de sens negativ.

Virusul gripal A pentru prima dată a fost izolat în 1930 de la porci, de către virusologul american Richard Shope, însă primul caz de infectare a omului cu gripă porcină a fost atestat cu trei ani mai înainte [24, 29, 34]. De la oameni, virusul a fost izolat în 1933, de un grup de cercetători englezi Wilson Smith, Christopher Andrews şi Patrick Laidlow. Virusul gripal A este unul din cele mai cunoscute şi mai înfricoşătoare dintre virusurile gripale, cauzând cele mai serioase epidemii şi pandemii în istoria omenirii cu o rată extrem de înaltă de spitalizări şi decese [23, 24, 29, 33, 34].

Virusul gripal B, a fost descoperit în 1940 de către virusologul american Thomas Francis-Junior. După gradul de virulenţă, contagiozitate şi semnificaţie epidemică, virusul gripal B, mereu a cedat în faţa virusului gripal A. Acest virus nu cauzează pandemii, însă este un agent patogen al focarelor epidemice moderate, soldate uneori cu spitalizări şi cazuri de deces [23, 24, 29, 33, 34].

Virusul gripal C a fost izolat pentru prima dată în 1947 de către virusologul american Richard Taylor. Spre deosebire de virusurile gripale A şi B, virusul gripal C cauzează infecţii respiratorii uşoare, similare răcelilor banale, însă la copiii mici poate evolua destul de grav. Pentru virusul gripal C este caracteristică o stabilitate majoră a proprietăţilor antigenice şi biologice comparativ cu virusurile A şi B. De obicei nu cauzează epidemii, poate doar să însoţească epidemiile de gripă A şi B şi nu are impact sever asupra sănătăţii publice [23, 24, 29, 33, 34].

Genomul virusurilor gripale este de tip ARN monocatenar, de sens negativ, segmentat. Numărul de

segmente diferă în funcţie de tipul viral: virusurile gripale A şi B au genomul constituit din 8 segmente, iar virusul gripal C – din 7 segmente. De asemenea, aranjarea anumitor fragmente/segmente de ARN în virion pentru fiecare tulpină de virus gripal în parte, poartă un caracter individual [24, 33]. Cercetările din mijlocul sec. XX au stabilit că ARN virusurilor gripale este segmentat datorită proprietăţilor lor deosebite: rată înaltă de recombinare; participarea la reactivări multiple şi încrucişate; reasortarea care are loc în natură, ceea ce sporeşte diversitatea genetică a virusului; precum şi inactivarea diverselor funcţii ale virusului gripal cu anumiţi agenţi chimici şi raze UV [10, 24, 33, 34].

Din cele 8 fragmente ale ARN viral – 7 codifică proteinele structurale şi doar un singur fragment (segmentul 8) – proteinele nestrukturale (NS1 şi NS2), funcţiile cărora sunt legate de reproducerea virusului gripal. În general, genomul virusului gripal codifică cel puţin 12 (cunoscute în prezent) proteine virale, majoritatea dintre ele sunt necesare pentru replicarea eficientă a virusului în celula-gazdă şi la structurarea virionilor [10, 15, 24, 33].

Genomul viral împreună cu proteinele virale: proteaza acidă (PA), proteazele bazice (PB1 şi PB2) şi nucleoproteina (NP) formează nucleocapsida. Cea din urmă fiind protejată de către învelișul viral, derivat, de facto, din membrana celulei-gazdă în timpul exocitozei.

Învelișul viral este compus predominant din proteinele de suprafaţă hemaglutinina (HA), neuraminidaza (NA) şi proteinele matriţă (M: M1 şi M2). HA este responsabilă de ataşarea particulei virale la receptorii celulei-gazdă (acidul sialic) şi de pătrunderea virusului în celulă, în special, în procesul contopirii membranei virale cu cea celulară. NA înlătură acidul sialic de la HA pentru a-i facilita pătrunderea în celulă şi participarea în următoarele etape de reproducere a virusului. Totodată, NA conduce la eliberarea particulelor virale de pe suprafaţa celulei şi răspândirea virusului în tractusul respirator [10, 12, 15, 24].

Proteinele matriţă (M: M1 şi M2) sunt componente ale stratului lipidic intern al învelișului viral, fapt ce rezultă în interacţiunea proteinei M cu HA şi NA. Proteina M1 – este mediatorul aranjamentului dintre nucleocapsida helicoidală şi învelișul viral, astfel participând la structurarea virionului. Pe când, proteina M2 reprezintă, de fapt, un canal ionic, care reglează pH în procesul "dezbrăcării" virusului în endosomi şi în aparatul Golgi, unde şi are loc sinteza HA. În acest caz, crearea unui pH acid este o condiţie absolut necesară în procesul de eliberare a virusului şi stabilizare a conformării HA în timpul transportului lui intracelular [2, 5, 10, 12, 15, 24].

Dat fiind faptul, că principalii determinanți antigenici ai virusurilor gripale A și B sunt HA și NA – glicoproteine transmembranare, ele sunt capabile să inducă răspunsuri subtip-specifice și imun, care sunt pe deplin protective în cadrul subtipului și numai parțial protective între diferite subtipuri. În baza antigenicității acestor glicoproteine, virusurile gripale A, la momentul actual, sunt grupate în 16 subtipuri de HA (H1-H16) și 9 subtipuri de NA (N1-N9). Asume combinația dintre diferitele subtipuri de HA cu diferitele subtipuri de NA și se numește subtip viral: din 144 (16 x 9) subtipuri teoretic posibile, în prezent se cunosc 115, dintre care la om au fost identificate subtipurile H1, H2, H3 de HA și N1, N2 de NA (și anume virusurile gripale A(H1N1), A(H2N2), A(H3N2)). Aceste grupări devin considerabile când se efectuează analiza filogenetică a nucleotidelor și sunt deduse secvențele de aminoacizi a genelor de HA și NA respectiv [10, 15, 23, 24, 33, 34].

Nomenclatura convențională a tulpinilor de virusuri gripale este folosită pentru codarea lor și necesită conotarea tipului de virus gripal, specia gazdei (omisă în cazul originii umane a virusului), originea geografică, numărul de serie și anul izolării, și numai pentru virusul gripal A în paranteze se indică subtipurile de HA și NA – ex. A/HongKong/156/97 (H5N1) – tulpină de virus gripal de tip A, izolată de la om, originea geografică – Hong Kong, din proba nr. 156, în anul 1997, cu subtipul H5N1 [10, 23, 24, 29, 33, 34, OMS].

Variația antigenică și circulația virusurilor gripale între specii sunt cauza izbucnirilor epidemice care au loc anual, îmbolnăvirile fiind favorizate de răspunsul imun neadecvat, chiar în acele segmente de populație care au fost anterior expuse infecției gripale. Variația antigenică este particularitatea fundamentală a virusurilor gripale A și B, care are loc la nivelul antigenelor de suprafață HA și NA, reprezentând astfel, un mecanism evolutiv de adaptare a virusurilor pentru asigurarea supraviețuirii lor ca specie [1, 6, 10, 12, 13, 23, 24, 29, 33, 34].

Se cunosc două mecanisme ale variației antigenice: minoră (*antigenic drift*) și majoră (*antigenic shift*). Variația antigenică minoră se întâlnește la toate tipurile de virusuri gripale, însă totuși, se presupune că virusul gripal C nu se supune *drift-ului* antigenic, deoarece mutațiile în gena HA nu poartă caracter consecvent. Totodată, atât variația antigenică minoră – *drift-ul antigenic*, cât și cea majoră – *shift-ul antigenic* se întâlnesc la virusul gripal de tip A. Acest fapt poate fi explicat prin numeroasele epidemii, care au loc în fiecare sezon rece, cât și prin cunoscutele pandemii de gripă descrise în baza investigațiilor efectuate de către numeroși cercetători virusologi [1, 10, 14, 24,

29, 33]. *Drift-ul antigenic* apare în rezultatul mutațiilor punctiforme în genomul viral, ceea ce conduce, la rândul său, la modificarea proteinelor determinanților antigenici până la pierderea capacității de recunoaștere de către sistemul imun al gazdei. Anume mutațiile, inclusiv înlocuirile, delețiile și inserțiile sunt responsabile de apariția variantelor antigenice noi. Sub acțiunea imunității colective are loc selecția virusurilor, ce se deosebesc după caracteristicile antigenelor de suprafață de tulpina paternă inițială. Cu toate acestea, gene aparte ale virusurilor gripale umane acumulează mutații cu o viteză aproximativ constantă, ceea ce permite de a menționa despre "timpul molecular" al virusului gripal. Variațiile antigenice (*drift*) ale virusurilor gripale A și B apar și domină timp de 2-5 ani și numai după aceasta sunt înlocuite cu o altă diversitate antigenică [10, 24, 33, 34].

Până la sfârșitul anilor '70 ai sec. XX era recunoscută ideea că subtipurile virusului gripal A se schimbă reciproc în mod consecutiv. În aceeași perioadă savantul virusolog E. Kilbourn a atestat faptul, că "fiecare serotip al virusurilor gripale A umane imediat îl înlocuiește pe predecesorul său și singur va fi înlocuit de următorul". Însă, cercetările și studiile ulterioare ale agenților patogeni ai sezoanelor epidemice au demonstrat că lucrurile nu stau așa după cum se menționase. Astfel, particularitatea etiologică a gripei contemporane este prezentată de cocirculația a două subtipuri de virus gripal A: A(H1N1) și A(H3N2), precum și a virusului gripal de tip B, având, însă, fiecare din ele semnificație epidemică diferită [11, 29, 33].

În contrast, *shift-ul antigenic*, denotă o schimbare momentană și profundă în determinanții antigenici, cu alte cuvinte, o înlocuire a ambilor sau a unuia din subtipurile de HA și NA, într-un singur ciclu de replicare. Aceasta are loc în celula care este infectată simultan cu două sau mai multe virusuri gripale de tip A de diferite subtipuri. Odată ce distribuirea segmentelor replicate ai genomului viral în interiorul virionului nou format are loc independent de originea subtipului fiecărui segment, atunci poate să apară un așa virion, capabil deja de replicare, care va purta informația genetică a diferitor virusuri parentale (așa-numiții reasortanți) [1, 10, 13, 23, 24, 26, 29, 33, 34].

În general, numeroasele teorii despre apariția variantelor pandemice a virusurilor gripale pot fi divizate în ipotezele antropozoonozică și zooantropozoonozică. Se presupune, că una din modalitățile de menținere a virusului gripal A în populația umană este persistența lui în organismul uman. Asemenea presupunere a fost bazată pe cercetările care au stabilit, că după încheierea ciclului pandemic virusul gripal foarte repede dispărea din circulație. Conform ipotezei date, virusul gripal în organismul uman trecea într-o formă inactivă

vă, care, însă, peste mai multe luni sau chiar ani, el putea să se reactiveze. Reiese, că prezența infecției latente și persistente poate explica mecanismul *shift-ului antigenic* și includerile repetate în circulație a principalelor subtipuri ai virusului gripal de tip A [10, 24, 26, 29, 33].

Urmărind istoria ciclurilor pandemice ale virusului gripal A, a putut fi confirmată ipoteza persistenței virusurilor gripale prin reapariții repetate la diferit interval de timp, fapt ce nu exclude posibilitatea persistenței lui în rezervorul animal. Pe de altă parte, există date veridice, că virusurile de origine aviară, umană și porcină clasică au un strămoș comun – și anume virusul gripal de origine aviară. Unii cercetători presupun, că anume virusul gripal aviar trece bariera de specie, infectând la început porcii, apoi după o anumită adaptare, alte mamifere, și ulterior, nimerește în populația umană. Acest fapt, a putut fi urmărit în 1918, când a apărut pandemia de gripă "spaniolă", determinată de virusurile gripale ale mamiferelor, HA cărora era strâns legată de varianta HA aviare [1, 3, 4, 6, 10-13, 23-25, 27, 29, 32-34].

Modalitatea cu care virusul gripal este capabil să treacă periodic bariera de specie poate explica ipoteza despre prezența în una din genele polimerazice a mutației care duce la sporirea gradului de variabilitate a agentului, la apariția a unui număr considerabil de variante și la crearea unor condiții mai bune pentru adaptarea în organismul diferitor specii de animale și păsări. Întru confirmarea ipotezei date au fost aduse dovezi, care au demonstrat că HA virusurilor gripale A(H1N1) izolate de la porcinele bolnave din Europa de Nord a fost înrudită antigenic și genetic cu HA aviară. Apoi, aceste virusuri porcine noi au putut din nou să treacă bariera de specie și să provoace o epizootie la curcani fără producerea de variații genetice. Acești agenți se caracterizau printr-o instabilitate extremă, variabilitate și viteză de evoluție înalte. Faptul dat ar putea explica fenomenul istoric de trecere a barierei de specie a virusului gripal aviar, astfel făcând posibilă apariția unei linii clasice stabile de virus gripal porcine în SUA [9, 10, 14, 33].

Un alt mecanism posibil al *shift-ului antigenic*, în rezultatul căruia au apărut două tulpini pandemice de virusuri gripale – este reasortarea genelor virale. În prezent sunt dovezi convingătoare asupra faptului, că tulpinile pandemice – asiatică A(H2N2) (1957) și de Hong Kong A(H3N2) (1968) – au apărut în rezultatul reasortării virusurilor umane și aviare; genele HA, NA și a unei proteine din complexul polimerazic având origine aviară. Alte gene ale acestor tulpini pandemice sunt similare cu genele analoage ale virusurilor gripale umane anterioare A(H1N1) și A(H3N2). Cu toate acestea, porcinele fiind sensibile

atât față de virusurile gripale umane, cât și față de cele aviare, au putut fi gazde intermediare pentru formarea variantelor *shift* [2, 10, 14, 33].

Astfel, similaritatea genofondului virusurilor gripale de tip A umane și ale altor specii de mamifere în biosferă acordă o actualitate deosebită fenomenului de participare a virusurilor gripale animale și aviare în formarea variantelor pandemice. Totodată, trebuie de menționat, că o semnificație epidemică considerabilă pentru umanitate, pe parcursul studierii virusurilor gripale au avut-o doar 3 subtipuri de virusuri gripale A: A(H1N1), A(H2N2) și A(H3N2) [28, 33].

Așa dar, pandemiile de gripă au loc atunci, când își face apariția un nou virus gripal, la care marea majoritate a populației umane de pe glob nu are protecție imună sau aceasta este foarte slabă, care are un potențial înalt de infectare a oamenilor provocând cazuri clinice de boală și cu o transmisibilitate înaltă de la persoană la persoană. Aceste particularități rezultă într-un impact de talie globală a infecției gripale ce afectează un procent considerabil de persoane și cauzează o sporire a nivelului de mortalitate [1, 3, 12-14, 22-24, 32-34].

Practic, întru confirmarea celor expuse mai sus poate fi adus exemplul ultimei pandemii din șirul istoric care și a avut loc în 2009-2010 – prima pandemie a sec. XXI. Această pandemie, de o severitate moderată, a fost provocată de un nou virus gripal reasortant A(H1N1)pdm09. Analiza genetică a acestui virus pandemic a dezvăluit o nouă combinație a genelor virusurilor umane, porcine și aviare eurasiatice. Virusul conține genele HA, NP și NS ale virusului clasic de origine porcină, genele PB2 și PA ale virusurilor aviare nord americane, gena PB1 a virusurilor H3N2 de origine umană și genele NA și M ale virusurilor porcine eurasiatice similare celor aviare – de unde și provine denumirea de "quadruplu reasortant". Nu se exclude probabilitatea, că acest virus provine de la virusurile porcine triplu reasortante circulante la porcine în perioada anilor 1997-1998 conținând genele HA, NA și PB1 similare virusurilor umane și genele interne PB2 și PA de origine aviară [9, 12, 13, 17, 18, 27, 29, 32, 34]. Cercetările, însă, au demonstrat că aceste virusuri sunt sărace în determinanți moleculari specifici pentru adaptarea la gazda umană, astfel sugerând un rol încă necunoscut/nedocumentat a markerilor moleculari asociat transmisiei umane [4, 5, 8, 9, 12, 18, 19, 27]. Aceste virusuri, în consecință, nu posedă markeri asociați cu virulența înaltă sau patogenitatea care au fost observate la virusul H1N1 din 1918 sau patogenitatea înaltă a virusurilor H5N1 [2, 8, 9].

Totodată, analiza filogenetică a demonstrat că secvența de HA a tulpinii de virus gripal A(H1N1)

pdm 09 cel mai mult se aseamănă cu cea a tulpinii din 1918 și a fost antigenic distinctă de virusurile H1N1 umane recente, precum și de componenții vaccinurilor. Antigenic, însă, virusurile A(H1N1)pdm09 sunt omogene și printre tulpinile istorice de virusuri gripale, sunt cele mai similare cu virusurile gripale porcine A(H1N1) clasice (triplu reasortant) [2, 4, 8, 9, 12, 13].

Printre virusurile A(H1N1)pdm09 analizate au existat doar câteva substituții de aminoacizi la nivel de HA, și nici una din ele nu au avut efect antigenic. Deci, variația antigenică printre virusurile A(H1N1)pdm09 circulante în populația umană este la moment mai mică față de cea observată în timpul unui sezon gripal tipic [12, 13, 29].

Cu toate acestea, s-a atestat că virusul A(H1N1)pdm09 posedă o transmisibilitate înaltă și are un avantaj biologic distinct în replicare, transmisie, tropism și patogeneză în comparație cu ambele virusuri sezoniere reprezentative A(H1N1) și A(H3N2). Similaritatea în manifestările epidemiologice ale acestei tulpini de virus gripal a fost observată în populație atât în emisfera nordică, cât și în cea sudică [2, 8, 9, 29].

Astfel, pe măsură ce cunoaștem mai mult despre virusurile gripale, un efort considerabil este necesar pentru a răspunde la întrebările: care sunt factorii determinanți în transmisia virusului de la o specie la alta; care sunt factorii ce determină reasortarea virusurilor, - factori critici în apariția unor noi virusuri pandemice. La nivel global, însă, există posibilitatea de urmărire evoluția virusurilor gripale, practic în timp real, ceea ce ne poate asigura cu informații inestimabile întru stabilirea factorilor ce determină patogenitatea și/sau transmisibilitatea lor.

Bibliografie

1. Barlett J.G. and Hayden F.G. *Influenza A(H5N1): Will it be the next pandemic influenza? Are we ready?* Annals of Internal Medicine 2005, Vol. 143, no. 6, pp. 460-462.
2. Bashir Aamir U., Badar Nazish, et al. *Molecular Epidemiology of Influenza A(H1N1)pdm09 Viruses from Pakistan in 2009-2010*. PLOS ONE 2012, 7(8): e41866. Doi: 10.1371/journal.pone.0041866.
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Update: novel influenza A(H1N1) virus infection – Mexico, March-May, 2009*. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 58: 585-589.
4. Ducatez M.F., Hause B., Stigger-Rosser E. et al. *Multiple Reassortment between Pandemic (H1N1) 2009 and Endemic Influenza Viruses in Pigs, United States*. EID 2011, Vol. 17, No. 9, ISSN 1080-6059. http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/9/11-0338_article.htm
5. Esposito Susanna et al. *Viral shedding in children infected by pandemic A/H1N1/2009 influenza virus*. Virology Journal 2011, Vol. 8, no. 349. doi: 10.1186 /1743-422X-8-349.
6. Ferguson N.M., Galvani A.P., Bush R.M. *Ecological and immunological determinants of influenza evolution*. Nature 2003; 422: 428-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12660783>.
7. Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A., et al. *Characterization of a novel Influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls*. J Virol 2005; 79: 2814-22. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15709000>
8. Garten Rebecca J., Davis C. Todd, Russell Colin A., et al. *Antigenic and Genetic Characteristics of Swine-Origin 2009 A(H1N1) Influenza Viruses Circulating in Humans*. Science 2009, Vol. 325. 197-201. Doi: 10.1126/science.1176225.
9. Guang-Wu Chen and Shin-Ru Shin. *Genomic Signatures of Influenza A Pandemic (H1N1)2009 Virus*. EID 2009, Vol. 15, No. 12, p. 1897-1903. Doi: 10.3201/eid1512.090845 www.cdc.gov/eid
10. Kamps B.S., Hoffmann Ch. And Preiser W. *Influenza Report 2006*. Flying Publisher. 225 p.
11. Kilbourn E. *Influenza pandemics of the 20th century*. Emerg. Infect. Dis. 2006, 12: 9-14.
12. Lakdawala S.S. et al. *Eurasian-origin gene segments contribute to the transmissibility, aerosol release, and morphology of the 2009 pandemic H1N1 influenza virus*. PLoS Pathog 7(12), 2011: e1002443. doi: 10.1371/journal.ppat.1002443.
13. Neumann Gabriele, Noda Takeshi, and Kawaoaka Yoshihiro. *Emergence and pandemic potential of swine-origin H1N1 influenza virus*. Nature 2009; 459(7249): 931-939. Doi: 10.1038/nature08157.
14. Nguyen-Van-Tam J.S., Hampson A.W. *The epidemiology and clinical impact of pandemic influenza*. Vaccine 21 (2003), 1762-1768. Doi: 10.1016/S0264-410X(03)00069-0.
15. Noda Takeshi. *Native morphology of influenza viruses*. Frontiers in Microbiology 2012, Vol. 2, pp. 1-5. Published: 03 January 2012. doi: 10.3389/fmicb.2011.00269
16. Osterholm M.T. *Preparing for the next pandemic*. N Eng J Med 2005, V 352, pp. 1839-1842
17. Pappas Claudia, Aguilar P.V., Basler C.F., et al. *Single gene reassortants identify a critical role for PB1, and NA in the high virulence of the 1918 pandemic influenza virus*. PNAS 2008, Vol. 105, No. 8, 3064-3069 www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0711815105
18. Peiris Malik J.S., Poon Leo L.M., Yi Guan. *Emergence of a novel swine-origin influenza A virus (S-OIV) (H1N1) virus in humans*. J Clin Vir 45 (2009) 169-173. Doi: 10.1016/j.jcv.2009.06.006.
19. Piralla A. et al. *Segregation of virulent influenza A(H1N1) variants in lower respiratory tract of critically ill patients during the 2010-2011 seasonal epidemic*. PLoS ONE 6(12), 2011: e28332. doi: 10.1371/journal.pone.0028332.
20. Prachayangprecha Slinporn et al. *Serological analysis of human pandemic influenza (H1N1) in Thailand*. J Health Popul Nutr 2010, Vol. 28, no. 6, pp. 537-544.

21. Scoferța P., Ciobanu D., Romancenco E., Spînu C. *Evoluția morbidității prin gripă și infecții respiratorii virale acute pe parcursul ultimilor 14 ani*. Medicina preventivă – strategia oportună a sistemului de sănătate. Chișinău, 2005, P.187- 188.

22. Skowronski D.M., Janjua N.Z., De Serres G. et al. *Cross-reactive and Vaccine-Induced Antibody to an Emerging Swine-Origin Variant of Influenza A Virus Subtype H3N2 (H3N2v)*. JID 2012. Doi: 10.1093/infdis/jis500

23. Spînu C., Scoferța P., Romancenco E., Spînu I ș. a. *Gripa aviară. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie*. Ghid practic nr.2. MS RM, Chișinău, 2009, 91 p.

24. Spînu C., Scoferța P., Romancenco E., Spînu I ș. a. *Infecția cu virusuri gripale umane. Aspecte epidemiologice, clinice, de laborator, tratament și profilaxie*. Ghid practic nr.1. MS RM, Chișinău, 2009, 99 p.

25. Taubenberger J.K. *The origin and Virulence of the 1918 "Spanish" Influenza Virus*. Proc Am Philos Soc. 2006; 150(1): 86-112.

26. Webster R.G., Hulse D.J. *Microbial adaptation and change: avian influenza*. Rev Sci Tech. 2004; 23: 453-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15702713>.

27. Yu Xiaoyan et al. *Etiology and clinical characterization of respiratory virus infections in adult patients attending an Emergency Department in Beijing*. PLoS ONE 7(2), 2012: e32174. doi: 10.1371/journal.pone.0032174 (internet).

28. Бурцева Е.И., Львов Д.К., Щелканов М.Ю. и др. *Особенности социализации вирусов гриппа в пост-пандемический период 2010-2011гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИИ вирусологии им. Д.И. Иванковского Минздрава России*. Вопросы вирусологии 2012, №1, стр. 20-33.

29. Гендон Ю.З. *Свиной грипп H1N1/Калифорния – страсти и факты*. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2010, №4, стр. 105-114.

30. Даниленко Д.М. *Пандемический грипп 2009 г. в России. Особенности выделения и биологические свойства вирусов*. Вопросы вирусологии №2, 2011, стр. 4-8.

31. Киселев О.И., Комиссаров А.Б. и др. *Пандемический грипп 2009 г. в России. Диагностика и молекулярно-биологические характеристики вируса*. Вопросы вирусологии 2011, №1, стр. 17-21.

32. Киселев О.И., Малый В.П. и др. *Грипп А/H1N1 как типичная эмерджентная инфекция (вирусологические, клинко-эпидемиологические особенности, вопросы терапии и профилактики)*. Пособие для врачей. Санкт-Петербург-Харьков-Ужгород 2009.

33. Киселев О.И., Маринич И.Г., Соминина А.А. *Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия*. Санкт-Петербург 2003, 245 стр.

34. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю. *Грипп: история, клиника, патогенез*. Лечащий врач (Москва) 2011, стр. 33-38.

35. Львов Д.К., Щелканов М.Ю., Бовин Н.В., и др. *Корреляция между рецепторной специфичностью штаммов пандемического вируса гриппа А(H1N1)*

pdm09, изолированных в 2009-2011 гг., структурой рецепторсвязывающего сайта и вероятностью развития летальной первичной вирусной пневмонии. Вопросы вирусологии 2012, №1, стр. 14-20.

Rezumat

Infecțiile gripale, ce se declanșează regulat și sezonier prin epidemii și periodic (la diferit interval de timp: 10-40 ani) prin pandemii, au un impact negativ atât asupra sănătății publice, sistemului de sănătate, cât și asupra economiei naționale, și astfel, impun eforturi considerabile de control și răspuns. Variația antigenică și circulația virusurilor gripale între specii sunt cauza izbucnirilor epidemice care au loc anual, îmbolnăvirile fiind favorizate de răspunsul imun neadecvat, chiar în acele segmente de populație care au fost anterior expuse infecției gripale. La nivel global, însă, există posibilitatea de urmărire evoluția virusurilor gripale, practic în timp real, ceea ce ne poate asigura cu informații inestimabile întru stabilirea factorilor ce determină patogenitatea și/sau transmisibilitatea lor.

Cuvinte-cheie: Virusuri gripale, epidemie, variație antigenică.

Summary

Influenza infection that is triggered by regular seasonal epidemics and periodically (at different time intervals: 10-40 years) with pandemics, have a negative impact on public health, health system and the economy, and thus require monitoring and response efforts. Antigenic variation and circulation of influenza viruses between species are due to epidemic outbreaks occurring annually, causing illness from inappropriate immune response, even in those segments of the population who were previously exposed to influenza infection. Globally, however, it is possible to follow the evolution of influenza viruses, in almost real time, what we can be provided with invaluable information in order to establish the factors that determine their pathogenicity and / or transmissibility.

Keywords: Influenza viruses, epidemic, antigenic variation.

Резюме

Гриппозные инфекции, которые регулярно вызывают сезонные эпидемии и периодически (через разные промежутки времени: 10-40 лет) пандемии, оказывают негативное воздействие на здоровье населения, систему здравоохранения и экономики, и, следовательно, требуют принятия мер по контролю и реагированию. Антигенная изменчивость и циркуляция вирусов гриппа между видами являются причинами эпидемических вспышек, происходящих ежегодно, зависящие от нарушений иммунного ответа, даже в тех слоях населения, которые ранее были подвержены инфекции гриппа. Глобально, однако, можно проследить эволюцию вирусов гриппа, практически в режиме реального времени, что может предоставить нам ценную информацию для определения факторов, которые влияют на их патогенность и/или на их трансмиссивность.

Ключевые слова: Вирусы гриппа, эпидемия, антигенная изменчивость.